



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 195 284⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁷ A 61 K 31/5513, A 61 P 1/16

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001120481/14, 23.07.2001

(24) Дата начала действия патента: 23.07.2001

(46) Дата публикации: 27.12.2002

(56) Ссылки: ГОЛИКОВ С.Н. и др. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний. - СПб: Гиппократ, 1993, с.288. RU 93050724 A, 10.11.1996. Поликлиническая терапия. /Под ред. В.А.Галкина. - М., 2000, с.150-155. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М., 2001, ч.1, с.83.

(98) Адрес для переписки:
634050, г.Томск 50, Московский тракт, 2,
СГМУ, отдел интел. собст. и внедрений, пат.
пов. Н.Г.Зубаревой

(71) Заявитель:
Сибирский государственный медицинский университет

(72) Изобретатель: Плотнокова Е.Ю.,
Белобородова Э.И.

(73) Патентообладатель:
Сибирский государственный медицинский университет,
Плотнокова Екатерина Юрьевна,
Белобородова Эльвира Ивановна

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКИ-ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, в частности к гастроэнтерологии, и касается лечения гипертонически-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей у лиц молодого возраста. Для этого на фоне

диеты 5, введения холагола дополнительно используют Грандаксин по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг утром в течение 20 дней. Способ обеспечивает повышение эффекта лечения при удлинении ремиссии заболевания 3 табл.

RU 2 195 284 C1

RU 2 195 284 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 195 284** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/5513, A 61 P 1/16**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001120481/14, 23.07.2001

(24) Effective date for property rights: 23.07.2001

(46) Date of publication: 27.12.2002

(96) Mail address:
634050, g. Tomsk 50, Moskovskij trakt, 2,
SGMU, otdel intel. sobst. i vnedrenij, pat.
pov. N.G. Zubarevoj

(71) Applicant:
Sibirskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet

(72) Inventor: Plotnikova E. Ju.,
Beloborodova Eh. I.

(73) Proprietor:
Sibirskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet,
Plotnikova Ekaterina Jur'evna,
Beloborodova Eh'vira Ivanovna

(54) **METHOD OF TREATMENT OF HYPERTENSION-HYPERKINETIC FORM OF DYSKINESIA OF BILIFEROUS
WAYS IN YOUNG PERSONS**

(57) Abstract.
FIELD: medicine, gastroenterology.
SUBSTANCE: invention relates to treatment of
young patients with
hypertension-hyperkinetic form of dyskinesia
of biliferous ways. Method involves the use
of Grandaxin in the dose by 50 mg, 2 times
per a day in the morning and in dinner for

10 days and then by 50 mg in the morning for
20 days additionally on the background of
diet No. 5 and chologol administration.
Method provides enhancement of treatment
effect and prolongation of disease
remission. EFFECT: enhanced effectiveness of
treatment 3 tbl.

R U 2 1 9 5 2 8 4 C 1

R U 2 1 9 5 2 8 4 C 1

Изобретение относится к области медицины, гастроэнтерологии, и касается способов лечения гипертонически-гиперинетической формы дискинезии желчевыводящих путей у лиц молодого возраста

Наиболее близким по технической сущности является способ (1), заключающийся в соблюдении диеты 5 по Певзнеру, приеме таблеток Но-шпа (No-Spa) в дозе 40 мг 3 раза в сутки натощак в течение 10 дней, Холагола (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней и экстракта Пустырника (Tinktura Leonpi) по 20 капель 3 раза в день в течение 30 дней

Однако данный способ имеет следующие недостатки на фоне лечения у пациентов отмечается вялость, снижение работоспособности, сонливость, снижение артериального давления, ремиссия нестойкая, остаются признаки вегетативной дистонии.

Новую техническую задачу - повышение эффективности лечения за счет стойкой нормализации функции вегетативной нервной системы, удлинения сроков ремиссии, снижения числа осложнений - решают применением нового способа лечения гипертонически-гиперинетической формы дискинезии желчевыводящих путей (гиперДЖВП) у лиц молодого возраста, заключающего в себя соблюдение диеты 5 по Певзнеру, прием холагола по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, причем дополнительно назначают прием препарата Грандаксин по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг утром в течение 20 дней.

Способ осуществляют следующим образом

После установок диагноза, который был подтвержден клинически - жалобы, анамнез, объективный осмотр, проводят фракционное дуоденальное хромотическое зондирование с исследованием желчи, динамическое ультразвуковое исследование желчного пузыря с пробным завтраком (2, 3, 4). Также всем больным проводят оценку психологического состояния по ряду тестов (СМОЛ, Спилбергера-Ханина, Айзенка, Хека-Хесса) для выявления уровня тревожности и нейротизации (5, 6, 7, 8). Вегетативный статус исследуют при помощи разработанной нами оригинальной программы "КОРБЕГ" (9), включающей в себя математический анализ сердечного ритма по Бавескому и клинические аспекты по Вейну-Соловьевой (10, 11, 12, 13). Далее назначают диету 5 по Певзнеру, Холагол (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, таблетки Грандаксин (Grandaxin) по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг (1 таб.) утром в течение 20 дней.

В клиническом исследовании принимали участие 64 пациента с гиперДЖВП в возрасте от 18 до 21 года, контрольную группу составили 25 здоровых людей такого же возраста. Диагноз был подтвержден клинически - жалобы, анамнез, объективный осмотр, проводилось фракционное дуоденальное хромотическое зондирование с исследованием желчи, динамическое ультразвуковое исследование желчного пузыря с пробным завтраком. Также всем

больным проводилась оценка психологического состояния по ряду тестов (СМОЛ, Спилбергера-Ханина, Айзенка, Хека-Хесса) для выявления уровня тревожности и нейротизации. Вегетативный статус исследовался при помощи разработанной нами оригинальной программы "КОРБЕГ", включающей в себя математический анализ сердечного ритма по Бавескому и клинические аспекты по Вейну-Соловьевой

В работе нами были пролечены 2 группы пациентов 33 пациента с гиперДЖВП получали стандартное лечение, 31 пациент в комплексное лечение получали препарат Грандаксин по схеме: 100 мг/сут 10 дней, затем 50 мг/сут в течение 20 дней

Стандартное лечение (прототип лечения) включало в себя: соблюдение диеты 5 по Певзнеру, т. Но-шпа (No-Spa) 40 мг 3 раза в сутки натощак в течение 10 дней, Холагол (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней и экстракт Пустырника (Tinktura Leonpi) по 20 капель 3 раза в день в течение 30 дней (15, 25, 32, 40). В динамике клиническое улучшение наступило у всех пациентов, приступы боли исчезли полностью у 18 (54%) и стали реже у 15 (46%) больных. Диспепсические нарушения прекратились у 14 (42%) и проявлялись в меньшей степени у 19 (58%) исследуемых. Все пациенты на фоне лечения, особенно в первые 10 дней, когда принимали т. Но-шпа и экстракт пустырника, отмечали вялость, снижение работоспособности, сонливость, снижение артериального давления. При ультразвуковом исследовании отмечалась нормализация функции желчного пузыря у 20 (61%) человек, у остальных гипертензия сохранялась, хотя и в меньшей степени. При исследовании психологического статуса в динамике отмечалось незначительное уменьшение уровня тревожности (7%) и нейротизма (7,5%). Достоверных изменений со стороны вегетативной нервной системы не было. Через 3-4 недели после проведенного курса лечения у 23 (70%) пациентов боли и диспепсия восстановились. Данные проведенного исследования представлены в табл. 1.

Пациенты второй группы соблюдали диету 5 по Певзнеру, принимали Холагол (Cholagolum) по 5 капель 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, т. Грандаксин (Grandaxin) по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг (1 таб.) утром в течение 20 дней. Но-шпа и экстракт пустырника не назначались. Проявления диспепсического и болевых синдромов исчезли полностью у 25 (80,6%) и значительно реже проявлялись у 6 (19,4%) больных. За период лечения у 29 (93,5%) больных гиперДЖВП значительно реже стали выявляться жалобы астеновегетативного характера (повышенная утомляемость, бессонница, слабость, раздражительность, тревога, повышенная возбудимость, сердцебиения, боли в сердце, чувство нехватки воздуха), у оставшихся 2 человек эти симптомы уменьшились незначительно. На фоне лечения пациенты отмечали высокую умственную и физическую активность, работоспособность была полностью сохранена, артериальное давление оставалось стабильным. После

курса лечения пациенты сохраняли хорошее самочувствие в течение нескольких месяцев.

По данным ультразвукового исследования в динамике у 21 (68%) пациентов гиперДЖВП нормализовалась, а у 10 (32%) моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря значительно улучшилась.

При лечении предлагаемым способом было отмечено достоверное снижение уровня реактивной тревожности на 11,5% ($p<0,01$) и степени невротизации по Хекс-Хессу на 13,2% ($p<0,01$). На фоне приема Грандаксина при исследовании функции вегетативной нервной системы в динамике отмечалось улучшение парасимпатической регуляции в покое и симпатической регуляции при нагрузке при частотном и спектральном анализе ритма сердца. Данные представлены в табл. 2.

Сравнение результатов терапии убедительно доказывает, что применяемый ранее способ-прототип носит симпатомиметический характер, снижает работоспособность, имеет ряд побочных эффектов, ремиссия после лечения нестойкая, сохраняются признаки вегетативной дисфункции.

Терапия с помощью предлагаемого способа является патогенетической, так как Грандаксин обладает выраженным вегетоторегулирующим, анксиолитическим и психостимулирующим действием (10, 11, 12). При этом он лишен седативного, миорелаксирующего и токсического эффектов, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости, его метаболиты не обладают фармакологической активностью, улучшает работоспособность, дозировка препарата Грандаксин подобрана на основании изучения клинических данных, полученных в результате наблюдения данной категории больных. Она несложна и достаточна для получения заявленного положительного эффекта. Использование в начале курса общетерапевтической дозы оказалось достаточно для получения стойкого хорошего эффекта нормализации вегетативных отклонений, а назначение препарата в поддерживающей дозе 50 мг в сутки способствовало закреплению эффекта и продлению сроков ремиссии без излишнего лекарственного воздействия на организм пациента.

В патогенезе первичных дискинезий ведущую роль играют корковые механизмы регуляции (13, 14) - это проявление общей вегетативной дисфункции организма, возникающей на фоне общего невроза, дисэнцефальных расстройств (15), в результате нейрорегуляторных и интересующих воздействий по типу висцеро-висцерального рефлекса при патологии брюшной полости (16, 17).

Гипермоторная дискинезия чаще наблюдается при патологической активации (усилении холинергического звена) парасимпатической нервной системы на физическую или психоэмоциональную нагрузку (18, 19). В клинической картине ДЖВП, наряду с симптомами, указывающими на нарушение функции желудочно-кишечного тракта, отмечаются патологические изменения со стороны центральной и вегетативной нервной систем - головные боли, быстрая утомляемость, раздражительность, патологический

дермографизм, дистальный гипергидроз, а также нарушения сердечно-сосудистой системы в виде тахи- и брадикардии, экстрасистолии, приглушенности тонов сердца, систолического шума функционального характера, склонности к понижению артериального давления (20).

При статистической обработке оценивалась достоверность различий абсолютных и относительных показателей с использованием коэффициента t Стьюдента для трех уровней значимости - 5%, 1%, 0,1%. Как видно из табл. 3, все исследуемые показатели были достоверно отличны между пролеченными группами больных и значительно меньше (недостаточно) отличались между показателями "до лечения" и "после лечения" в группе со стандартной терапевтической схемой. Результаты проведенного сравнения терапевтического эффекта разных схем лечения представлены в табл. 3.

Результаты клинических наблюдений представлены в табл. 1, 2, 3, где

УЗЧ_{до} - сокращение желчного пузыря в % через 40 минут после приема желчегонного завтрака Спилбергер - уровень реактивной тревожности в баллах по шкале Спилбергера-Ханина; Хекс-Хесс - степень невротизации по шкале Хекс-Хесса в баллах, ВР - вариационный размах: $ВР_{\text{стат}}/ВР_{\text{реак}}$ - показатель парасимпатической реакции; VLF - волны второго порядка, отражающие гуморальный уровень регуляции, ИН - индекс напряжения регуляторных систем, ИБР - индекс вегетативного равновесия.

Таким образом, предлагаемый способ лечения гипертонической-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей (гиперДЖВП) у лиц молодого возраста позволяет провести лечение с наименьшими осложнениями и более длительной и стойкой ремиссией.

Литературные источники

1. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Филизон-Рысс Ю.И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний - СПб.: Гиппократ, 1993. - 288с.
2. Галин В.А. Принципы диагностики, лечения и профилактики хронического некалькулезного холецистита // Герп. архив. - 1987. - 5 - с 130-135.
3. Ипатов Ю.П. Рентгенологические и эзографические исследования желчных путей // Билиарная патология у детей : Сборник научных трудов. Москва Казань, 1993 - С. 23-37.
4. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуденальные исследования. - М., 1998 - 192 с.
5. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Романец П.В. Методика многостороннего исследования личности - М.: Медицина, 1976. - 188 с.
6. Блейхер В. М., Крук И.В., Боков С.Н. Практическая психопатология. - Ростов-Д.: "Феникс", 1996. - 448 с.
7. Парцянк С.А. Вегетативные дисфункции (вегетозы) в клинике внутренних болезней у лиц молодого возраста: методология диагностики и лечения Дисс. ... докт. мед. наук - СПб., 1996. - 391 с.
8. Саидова М.В., Габдуллизислова О.В. Состояние вегетативного статуса у больных с дискинезией желчевыводящих путей //

Казанский медицинский журнал - 1990. - 4. - С. 296.

9. Программа для ЭВМ "Корвар", авторы: Плотицкова Е.Ю. и др., свидетельство об официальной регистрации 200061883 от 8 сентября 2000 г. Российского Агентства по патентам и товарным знакам.

10. Ф.Б. Березин, М.П. Мирошников, *Materia Medica*. 1 (9), 1996.

11. Грандакин - глазами психиатров и интернистов. Материалы Национального Конгресса "Человек и лекарство" Москва. 19 апреля 2000.

12. Nakanishi T., Yoshimura M., Rinsho Byori, 41 (11), 1993.

13. Yamaguchi K., Suzuki K., Can J Physiol Pharmacol, 61 (6), 1983.

14. Калустин А.В., Хавкин А.И., Изачек Ю.А. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. - М.: Медицина, 1994. - 240 с.

15. Карвасарский Б. Д., Простомолов В.Ф. Невротические расстройства внутренних органов. - Кишинев Штиинца, 1988. - 166 с.

16. Пелещук А.П., Ногаллер А.М. Ревенко Е.Н. Функциональные заболевания пищеварительной системы. - Киев, 1985. - 200 с.

17. Братолобова Т. Н., Смирнова Л. Е. Психовегетативные нарушения у больных дискинезией желчевыводящих путей // Клин.

медицина - 1983. - 11. - С. 133-135.

18. Салова Л.М., Воробьев Л.П. Дифференциальная диагностика дискинезий желчевыводящих путей / Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. Сборник научных работ. - М., 1992. - С. 60-64.

19. Ногаллер А. М. Заболевание желчного пузыря и желчных путей - М.: Медицина, 1989. - 376 с.

20. Смирнова Л. Е. Особенности психовегетативных нарушений и их роль в генезе дискинезий желчевыводящих путей // Клиника, диагностика, лечение нейротических соматических заболеваний: Тез. докладов. - Пермь, 1981. - С. 198-199.

21. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии - М.: Медицина, 1979. - 289 с.

Формула изобретения:

Способ лечения

20 гипертонически-гиперкинетической формы дискинезии желчевыводящих путей у лиц молодого возраста, включающий назначение диеты 5 по Певзнеру и холлагола по 5 капаль 3 раза в сутки до еды в течение 30 дней, отличающийся тем, что дополнительно назначают прием препарата Грандаксин по 50 мг 2 раза в день утром и в обед в течение 10 дней, затем 50 мг утром в течение 20 дней.

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Сводная таблица психовегетативных показателей в динамике на фоне
стандартного лечения пациентов с гиперкинетической формой ДЖВП

Показатели	Контроль N=25 M±m		ГиперДЖВП N=33 M±m			
			До лечения		После лечения	
УЗИ ₄₀	54,5±1,1		78,2±5,2***		66,1±4,1•	
Спилбергер	38,7±1,93		47,5±1,56***		44,3±1,12	
Хек-Хесс	9,0±0,87		20,45±1,19***		18,9±1,1	
Вегет.статус	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	Стоя
ВР	0,33±0,01	0,29±0,01	0,28±0,01 **	0,29±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01
ВР _{СТОЯ} / ВР _{ЛЕЖА}	0,88±0,1		1,036±0,1***		1,01±0,1	
VLF	0,41±0,04	0,17±0,01	0,27±0,03 **	0,17±0,02	0,29±0,03	0,17±0,02
ИН	31,79±3,42	47,37±4,88	47,44±4,75 **	65,97±2,31 **	44,44±5,23	63,97±4,62
ИВР	55,7±6,33	63,24±5,91	79,99±3,42 **	87,72±2,31 ***	76,84±4,85	83,61±5,52

Достоверность различий с контролем *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Достоверность различий до и после лечения •p<0,05 ●p<0,01 ●●p<0,001

RU 2 1 9 5 2 8 4 C 1

RU 2 1 9 5 2 8 4 C 1

Таблица 2

Сводная таблица психовегетативных показателей в динамике на фоне лечения
Грандаксином пациентов с гиперкинетической формой ДЖВП

показатели	Контроль N=25 M±m		ГиперДЖВП N=31 M±m			
			До лечения		После лечения	
УЗИ ₄₀	54,5±1,1		78,2±5,2		62,1±1,3***	
Спилбергер	37,8±1,93		47,5±1,56***		41,2±1,34**	
Хек-Хесс	9,0±0,87		20,45±1,19***		15,4±1,1***	
Вегет.статус	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	Стоя
ВР	0,33±0,01	0,29±0,01	0,28±0,01 **	0,29±0,01	0,31±0,01 •	0,29±0,01
ВР _{стоя} / ВР _{лежа}	0,88±0,1		1,036±0,1***		0,91±0,1•	
VLF	0,41±0,04	0,17±0,01	0,27±0,03 **	0,17±0,02	0,38±0,03 •	0,18±0,02
ИН	31,79±3,4 2	47,37±4,8 8	47,44±4,7 5**	65,97±2,3 1**	35,56±3,2 5•	52,36±4,2 8•
ИВР	55,7±6,33	63,24±5,9 1	79,99±3,4 2**	87,72±2,3 1***	69,15±3,4 1•	72,15±4,1 2••

Достоверность различий с контролем *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Достоверность различий до и после лечения •p<0,05 ••p<0,01 •••p<0,001

RU 2 1 9 5 2 8 4 C 1

RU 2 1 9 5 2 8 4 C 1

Таблица 3

Сравнительные результаты лечения пациентов с гиперкинетической формой

ДЖВП

показатели	До лечения N=64M±m		1 группа N=33M±m		2 группа N=31M±m	
УЗИ ₄₀	78,2±5,2		66,1±4,1		62,1±1,3**	
Спилбергер	47,5±1,56		47,5±1,56		41,2±1,34***	
Хек-Хесс	20,45±1,19		18,9±1,19		15,4±1,1***	
Вегет.статус	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	Стоя
ВР	0,28±0,01	0,29±0,01	0,28±0,01	0,29±0,01	0,31±0,01 *	0,29±0,01
					•	
ВР _{стоя} / ВР _{лежа}	1,036±0,1		1,01±0,1		0,91±0,1**	
VLF	0,27±0,03	0,17±0,02	0,29±0,03	0,17±0,02	0,38±0,03	0,18±0,02
					**•	
ИН	47,44±4,75	65,97±2,31	44,44±5,23	63,97±4,62	35,56±3,25	52,36±4,28
					••	•••
ИВР	79,99±3,42	87,72±2,31	76,84±4,85	83,61±5,52	69,15±3,41	72,15±4,12
					••	•••

Достоверность различий с контролем *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Достоверность различий между 1 и 2 группами •p<0,05 ••p<0,01 •••p<0,001

RU 2 1 9 5 2 8 4 C 1

RU 2 1 9 5 2 8 4 C 1